



بررسی بیماری های زمینه ای تیروئید در افراد مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید

Investigation of underlying thyroid disease in patients with papillary thyroid carcinoma



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: مسعود بابایی ، ندا نصیریان

کلمات کلیدی: تیروئید، PTC

اطلاعات کلی طرح	
کد طرح	۱۴۰۰۲۲۹۶
عنوان فارسی طرح	بررسی بیماری های زمینه ای تیروئید در افراد مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید
عنوان لاتین طرح	Investigation of underlying thyroid disease in patients with papillary thyroid carcinoma
کلمات کلیدی	تیروئید، PTC
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۰
ضرورت انجام تحقیق	با توجه به شیوع سرطانهای تیروئید که به عنوان شایع ترین کنسرها در سیستم اندوکرین محسوب می شود و هم چنین سرطان پاپیلاری تیروئید که شایع ترین کنسر تیروئید محسوب می شود، لازم است اپیدمیولوژی و شیوع بیماری های زمینه ای همراه، جهت ارائه ارتباط یا عدم ارتباط این بیماری ها و بروز سرطان پاپیلاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرد.
هدف کلی	بررسی اپیدمیولوژی PTC و شیوع همراهی آن با بیماری های زمینه ای تیروئید
خلاصه روش کار	کلیه موارد نمونه های ارسال شده به بخش پاتولوژی بیمارستان ولایت از سال ۹۰ تا ۹۵ مورد بررسی قرار می گیرند و موارد PTC جدا می شوند. اطلاعات موجود در برگه های پاتولوژی از نظر سن، جنس، نوع درگیری لنف نودها و همراهی بیماری های زمینه ای تیروئید با PTC بررسی می شود. در مواردی که اطلاعات در برگه پاتولوژی موجود نباشد از پرونده بیماران کمک خواهیم گرفت.

اطلاعات مجری و همکاران	
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح
نوع همکاری	درجه تحصیلی
پست الکترونیک	



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	بررسی اپیدمیولوژی PTC و شیوع همراهی آن با بیماری های زمینه ای تیروئید
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- شیوع سرطان پاپیلاری تیروئید در زنان بیشتر است. ۲- با افزایش سن شیوع سرطان پاپیلاری تیروئید نیز بیشتر می شود. ۳- آیا درگیری بیش تر غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید در پیش آگهی بیماری موثر است؟ ۴- شایع ترین واریانت سرطان پاپیلری تیروئید کدام است؟ ۵- تیروئیدیت هاشیموتو در زمینه PTC شیوع زیادی دارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	تیروئید، سرطان پاپیلری، هاشیموتو
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	کلیه موارد نمونه های ارسال شده به بخش پاتولوژی بیمارستان ولایت از سال ۹۰ تا ۹۵ مورد بررسی قرار می گیرند و موارد PTC جدا می شوند. اطلاعات موجود در برگه های پاتولوژی از نظر سن، جنس، نوع درگیری لنف نودها و همراهی بیماری های زمینه ای تیروئید با PTC بررسی می شود. در مواردی که اطلاعات در برگه پاتولوژی موجود نباشد از پرونده بیماران کمک خواهیم گرفت.
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	با توجه به شیوع سرطانهای تیروئید که به عنوان شایع ترین کنسرها در سیستم اندوکرین محسوب می شود و هم چنین سرطان پاپیلری تیروئید که شایع ترین کنسر تیروئید محسوب می شود، لازم است اپیدمیولوژی و شیوع بیماری های زمینه ای همراه، جهت ارائه ارتباط یا عدم ارتباط این بیماری ها و بروز سرطان پاپیلری تیروئید مورد بررسی قرار گیرد.
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>۱. Antonaci A, Consorti F, Mardente S. et al. Clinical and biological relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Oncology Research ۲۰۰۹ ۱۷۴۹۵-۵۰۳. ۲. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M. et al. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: fourth survey in ۲۰ years. JNatI CancerInsf ۱۹۷۵؛۵۵:۵۱۹-۳۰ ۳. Doniasch I, Williams ED. Biologic effects of radiation on the thyroid. In: Ingbar SH, Braverman LE, editors. Werner's the thyroid. ۵th ed. Philadelphia: JB Lippincott,</p>

۱۹۸۶; ۴۳۲-۴۴. ۴. Juhasz F, Balazs G, Stenszky V. et al.

The relation of susceptibility to and biologic behavior of thyroid epithelial cell cancer to HLA-DR۱. *Cancer* ۱۹۸۶; ۵۸:۵۲-۴. ۵. Ohshima M, Ward JM. Promotion of N-Methyl-N-Nitrosourea-induced thyroid tumors by iodine deficiency in F۳۴۴/NCr rats. *J Natl Cancer Inst* ۱۹۸۴; ۷۳:۲۸۹-۹۶. ۶. Kanno J, Matsuoka C, Furuta K, et al. Tumor promoting effect of goitrogens on the rat thyroid. *Toxicol Pathol* ۱۹۹۰; ۱۸:۲۳۹-۴۶. ۷. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, et al. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* ۱۹۸۵; ۹۸:۱۱۳۸-۵۳. ۸. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, et al. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* ۱۹۸۷; ۵۵:۱۹۱-۵. ۹. Vickery AL Jr, The diagnosis of malignancy in dysmorphogenetic goitre. *Clin Endocrinol Metab* ۱۹۸۱; ۱۰:۳۱۷-۳۵.

۱۰. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds UICC: TNM Classification of Malignant Tumors. Seventh edition. ۲۰۱۰ Wiley-Blackwell, New York.

۱۱. Cady B, Rosai R An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* ۱۹۸۸; ۱۰۴:۹۴۷-۹۵۳. ۱۲. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of ۱۷۷۹ patients surgically treated at one institution during ۱۹۴۰ through ۱۹۸۹. *Surgery* ۱۹۹۳; ۱۱۴:۱۰۵۰-۱۰۵۸.

۱۳. Mazzaferri EL, Jhiang SM Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* ۱۹۹۴; ۹۷:۴۱۸-۴۲۸. ۱۴. Bloodworth JMB, Lechago J, Gould VE. The thyroid. Bloodworth's endocrine pathology. Baltimore: Williams and Wilkins, ۱۹۹۷: ۱۷۸. ۱۵. Mirallie E, Visset J, Sagan C, et al. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* ۱۹۹۹; ۲۳:۹۷۰-۹۷۳. ۱۶. Passler C, Prager G, Scheuba C, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up. *Arch Surg* ۲۰۰۳; ۱۳۸: ۱۳۶۲-۱۳۶۶. ۱۷. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of ۲۴۱ cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* ۱۹۸۵; ۵۵: ۸۰۵-۸۲۸. ۱۸. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* ۱۹۹۴; ۷۳: ۴۲۴-۴۳۱. ۱۹. Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the

- histological variety. Arch Surg. ۲۰۰۰; ۱۳۵: ۲۷۲-۲۷۷.
۲۰. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Follicular carcinomas. Papillary Carcinomas. In: Rosai J, Sobin LH. Tumors of the thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, ۱۹۹۲: ۴۹-۱۲۱.
۲۱. Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol. ۲۰۰۲; ۱۱۷: ۱۶-۱۸. ۲۲. Dailey, M.E., Lindsay, S. & Skahen, R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. A.M.A. Archives of Surgery, ۱۹۵۵; ۷۰, ۲۹۱-۲۹۷. ۲۳. Crile G. Jr Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. Surgery, Gynecology & Obstetrics, ۱۹۷۸; ۱۴۷, ۳۵۰-۳۵۲. ۲۴. Holm, L.E., Blomgren, H. & Lowhagen, T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. New England Journal of Medicine, ۱۹۸۵; ۳۱۲, ۶۰۱-۶۰۴. ۲۵. Matsubayashi, S., Kawai, K., Matsumoto, Y. et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, ۱۹۹۵; ۸۰, ۳۴۲۱-۳۴۲۴. ۲۶. Kashima, K., Yokoyama, S., Noguchi, S. et al. Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. Thyroid, ۱۹۹۸; ۸, ۱۹۷-۲۰۲. ۲۷. Loh, K.C., Greenspan, F.S., Dong, F. et al. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, ۱۹۹۹; ۸۴, ۴۵۸-۴۶۳.
۲۸. Singh, B., Shaha, A.R., Trivedi, H. et al. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. Surgery, ۱۹۹۹; ۱۲۶, ۱۰۷۰-۱۰۷۶; discussion ۱۰۷۶-۱۰۷۷.
۲۹. Sclafani, A.P., Valdes, M. & Cho, H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management. Laryngoscope, ۱۹۹۳; ۱۰۳, ۸۴۵-۸۴۹. ۳۰. Kebebew, E., Treseler, P.A., Ituarte, P.H. et al. (۲۰۰۱) Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited World Journal of Surgery, ۲۵, ۶۳۲-۶۳۷. ۳۱. Ozaki, O., Ito, K., Mimura, T. et al. Papillary carcinoma of the thyroid. Tall-cell variant with extensive lymphocyte infiltration. American Journal of Surgical Pathology, ۱۹۹۶; ۲۰, ۶۹۵-۶۹۸. ۳۲. Schaffler, A., Palitzsch, K.D., Seiffarth, C. et al. Coexistent thyroiditis is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma.

خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	جامعه مورد مطالعه ، بیماران مبتلا به PTC که تحت تیروئیدکتومی قرار گرفته اند و روش نمونه گیری به صورت سرشماری و بررسی تمام موارد موجود در بیمارستان ولایت از سال ۹۰ تا ۹۵ می باشد.
بیان مسأله و بررسی متون	<p>کارسینوم پاپیلری تیروئید(Papillary Thyroid Carcinoma) PTC شایع ترین فرم سرطان های تیروئید را تشکیل می دهد که شامل حدود ۸۰٪ از تمام انواع سرطانهای تیروئید می باشد(۱) عوامل مستعد کننده بسیاری جهت ابتلا به PTC گزارش شده است از جمله :</p> <p>رادیوتراپی قبلی(۳و۲)، فاکتورهای ژنتیکی(۴)، مصرف ید،(۵و۶) هایپر تیروئیدیسم(۷)، حاملگی(۸) و وضعیت های کمبود هورمونهای تیروئیدی(۹). سن ، یک عامل مهم در پیش آگهی کارسینوم های پاپیلری و فولیکولار محسوب می شود که در سیستم های طبقه بندی TNM، AMES و MACIS نیز لحاظ شده است(۱۰و۱۱و۱۲) عود کارسینوم پاپیلری در سنین کمتر از ۲۰ سال و بیشتر از ۵۹ سال بیشتر است اما میزان مرگ و میر ناشی از آن در سنین بالاتر از ۴۰ سال شایع تر است(۱۳). شیوع PTC در زنان با نسبت ۲.۵ یا ۴:۱ بیشتر از مردان است(۱۴). شایع ترین محل متاستاز در کارسینوم پاپیلری تیروئید غدد لنفاوی گردنی می باشد که در ۵۰-۸۰٪ موارد یافت می شود که اغلب در عقده های لنفاوی کمپارتمان مرکزی(پاراتراکئال) و سپس به ترتیب در عقده های لنفاوی میدژوگولار، سوپراکلاویکولار و ساب دیگاستریک دیده می شود(۱۵). واریانت کلاسیک شایع ترین واریانت پاتولوژیک این کارسینوم است.(۱۶و۱۷و۱۸). پس از آن واریانت فولیکولر کارسینوم پاپیلری</p> <p>Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma)FVPTC شایع است. این واریانت به طور کامل یا تقریباً به طور کامل از فولیکول هایی که توسط سلولهایی دارای ویژگی های هسته ای کارسینوم پاپیلری است ، تشکیل شده است(۱۹). بنابراین ویژگی وجود فولیکول در کارسینوم پاپیلری، آدنوم فولیکولر و کارسینوم فولیکولر تیروئید مشترک است . هنگامی که FVPTC بدون کپسول باشد و ارتشاح منتشر یا قسمتی از پارانشیم تیروئید توسط سلولهای تومورال وجود داشته باشد تشخیص این نوع کنسر دشوار نیست (۲۰). جهت تشخیص تومورهای کپسول دار و بدون تهاجم به بافت تیروئید، تنها وجود ویژگی های هسته ای PTC (شفاف بودن هسته، شیارها و انکلوژیون ها) که در اغلب موارد هم لب مرزی است کمک کننده است(۲۰و۲۱). ارتباط بین تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن(Chronic Lymphocytic Thyroiditis) CTL و PTC نخستین بار توسط Dailey و همکاران ارائه شد(۲۲). از آن به بعد ارتباط بین این دو بیماری همچنان بحث برانگیز باقیمانده است و میزان بروز CLT در بیماران مبتلا به PTC در محدوده ۰.۵-۳۸٪ در مطالعات مختلف</p>

گزارش شده است (۲۲, ۲۳, ۲۴, ۲۵, ۲۶, ۲۷, ۲۸, ۲۹, ۳۰, ۳۱) که این تفاوت در آمار به علت معیارهای متفاوت جهت انتخاب بیماران برای تیروئیدکتومی و همچنین معیارهای متفاوت برای تشخیص پاتولوژیک PTC می باشد (۲۹, ۳۰, ۳۱). CLT یک بیماری خود ایمنی است که با ارتشاح لنفوسیتی گسترده، فیبروز و آتروفی پارانشیم بافت تیروئید مشخص می شود. کارسینوم های تیروئیدی تمایز یافته از جمله PTC معمولاً آنتی ژن های اختصاصی تیروئید را همانند سلولهای فولیکولر طبیعی بیان می کنند. از این رو، پاسخ اتوایمون به آنتی ژنهای اختصاصی تیروئید در CLT ممکن است در تخریب سلول های سرطانی که آنتی ژنهای اختصاصی تیروئید را در PTC بروز می دهند از عود مجدد جلوگیری کرده و بقا را افزایش دهد. برخی از مطالعات وجود همزمان PTC و CLT با پیش آگهی بهتر، عود کمتر و کمتر بودن ماهیت تهاجمی بیماری همراهی دارد. (۲۷, ۲۸, ۲۹, ۳۲) با توجه به بررسی های صورت گرفته در مقالات متعدد و شیوع بالای کارسینوم های تیروئید به عنوان شایع ترین کارسینوم های آندوکراین می بایست فاکتورهای مرتبط با کارسینوم پاپیلری تیروئید به عنوان شایع ترین کارسینوم تیروئید استخراج شده و در صورت امکان راهکارهایی جهت پیشگیری از ابتلا ارائه نمود.



منابع

1. Antonaci A, Consorti F, Mardente S. et al. Clinical and biological relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. *Oncology Research* 2009 17495–503
2. Hempelmann LH, Hall WJ, Phillips M. et al. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy: fourth survey in 20 years. *JNatl CancerInst* 1975;55:519-30
3. Doniasch I, Williams ED. Biologic effects of radiation on the thyroid. In: Ingbar SH, Braverman LE, editors. *Werner's the thyroid*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1986;432-44
4. Juhasz F, Balazs G, Stenszky V. et al. The relation of susceptibility to and biologic behavior of thyroid epithelial cell cancer to HLA-DR1. *Cancer* 1986;58:52-4
5. Ohshima M, Ward JM. Promotion of N-Methyl-N-Nitrosourea-induced thyroid tumors by iodine deficiency in F344/NCr rats. *J Natl Cnncer Inst* 1984; 73:289-96
6. Kanno J, Matsuoka C, Furuta K, et al. Tumor promoting effect of goitrogens on the rat thyroid. *Toxicol Pathol* 1990; 18:239-46
7. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, et al. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985; 98:1138-53
8. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, et al. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *BrJCancer* 1987;55:191-5
9. Vickery AL Jr, The diagnosis of malignancy in dys-hormonogenetic.

.goitre. Clin Endocrinol Mefab 1981; 10:317-35

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds UICC: TNM.10
Classification of Malignant Tumors. Seventh edition. 2010Wiley-Blackwell,
.New York

Cady B, Rosai R An expanded view of risk group definition in .11
.differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1988;104:947–953

Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS Predicting .12
outcome in papillary thyroid carcinoma:development of a reliable
prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at
.one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993;114:1050–1058

Mazzaferri EL, Jhiang SM Long-term impact of initial surgical and..13
medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med
.1994;97:418–428

Bloodworth JMB, Lechago J, Gould VE. The thyroid. Bloodworth's.14
.endocrine pathology. Baltimore: Williams and Wilkins,1997:178

Mirallie E, Visset J, Sagan C,et al. Localization of cervical node.15
metastasis of papillary thyroid carcinoma. World J Surg. 1999;23:970 –
.973

Passler C, Prager G, Scheuba C, et al. Follicular variant of papillary.16
thyroid carcinoma: a long-term follow-up. Arch Surg. 2003; 138: 1362–
.1366

Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the.17
thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of
.Florence, Italy. Cancer. 1985; 55: 805–828

Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al. Follicular variant of .18
papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. Cancer. 1994; 73:
.424–431

Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, et al. Papillary thyroid.19
carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety.
.Arch Surg. 2000; 135: 272–277

Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Follicular carcinomas. Papillary.20
Carcinomas. In: RosaiJ, SobinLH. Tumors of the thyroid gland. Atlas of
Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology,
.1992: 49–121

Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of.21
encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin
.Pathol. 2002; 117: 16–18

Dailey, M.E., Lindsay, S. & Skahen, R. Relation of thyroid neoplasms .22
to Hashimoto disease of the thyroid gland. A.M.A. Archives of Surgery,
.1955;70, 291–297

- Crile G. Jr Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. .23
.Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1978;147, 350–352
- Holm, L.E., Blomgren, H. & Lowhagen, T. Cancer risks in patients with .24
chronic lymphocytic thyroiditis. New England Journal of Medicine,
.1985;312, 601–604
- Matsubayashi, S., Kawai, K., Matsumoto, Y. et al. The correlation .25
between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the
thyroid gland. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995;80,
.3421–3424
- Kashima, K., Yokoyama, S., Noguchi, S. et al. Chronic thyroiditis as a .26
favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. Thyroid, 1998;8,
.197–202
- Loh, K.C., Greenspan, F.S., Dong, F. et al. Influence of lymphocytic .27
thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid
carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999;84,
.458–463
- Singh, B., Shaha, A.R., Trivedi, H. et al. Coexistent Hashimoto's .28
thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation,
management, and outcome. Surgery, 1999;126, 1070–1076; discussion
.1076–1077
- Sclafani, A.P., Valdes, M. & Cho, H. Hashimoto's thyroiditis and .29
carcinoma of the thyroid: optimal management. Laryngoscope, 1993;103,
.845–849
- Kebebew, E., Treseler, P.A., Ituarte, P.H. et al. (2001) Coexisting .30
chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited World
.Journal of Surgery, 25, 632–637
- Ozaki, O., Ito, K., Mimura, T. et al. Papillary carcinoma of the thyroid. 31
Tall-cell variant with extensive lymphocyte infiltration. American Journal of
.Surgical Pathology, 1996;20, 695–698
- Schaffler, A., Palitzsch, K.D., Seiffarth, C. et al. Coexistent thyroiditis .32
is associated with lower tumour stage in thyroid carcinoma. European
.Journal of Clinical Investigation, 1998;28, 838–844
-